

補助事業番号 2020M-166

補助事業名 2020年度 微量血液での迅速・簡便な放射線被ばく線量評価方法の開発
補助事業

補助事業者名 弘前大学 大学院保健学研究科 放射線技術科学領域 特任教授・柏倉幾郎

1 研究の概要

本事業では、放射線被ばく線量の迅速かつ簡便な線量評価法の開発を目的に、個体血液中の遺伝子及びタンパク質を活用した新たな線量評価指標の確立と、その候補群に特化した線量評価キット、専用デバイスの開発を最終目標とした。

2 研究の目的と背景

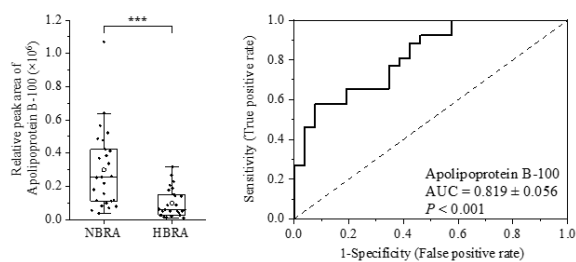
予測できない放射線事故や、大規模な原子力災害では、放射線被ばく線量の推定が1つの大きな課題である。一般に個人被ばく線量計を装着していない個人の線量推定は「染色体異常解析」が世界標準であるが、この方法では高い専門的技術と数日の時間を要し、さらに同時に多数の傷病者等への対応は事実上不可能である。そこで本事業では、事故や災害で放射線被ばくもしくは被ばくした恐れのある人々に対する、迅速かつ簡便な被ばく量推定法を開発することにある。

3 研究内容

① マウス血液由来のプロテオーム解析

マウス血液で検出される放射線線量応答性のタンパク質及び血清アルブミンの酸化修飾を解析した。下図にはタンパク質の結果を示す。

① Apolipoprotein B-100



② Hemoglobin subunit alpha 1

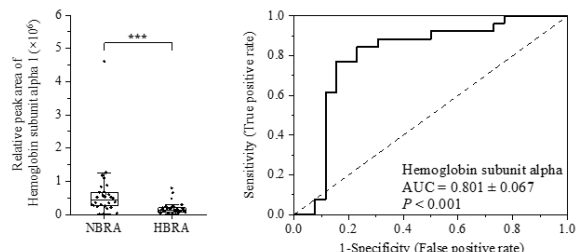


図1 発現に有意差の認められた血清タンパク質

高レベル自然背景放射線地域(HBRA)及び通常レベル自然背景放射線地域(NBRA)の健康な成人それぞれ26人(男性13人、女性13人)、23人(男性14人、女性9人)から採取した血清のプロテオームの多変量解析結果。

② 候補分子相互の生体内におけるネットワーク解析

候補分子の生物学的な機能の解釈やネットワーク/パスウェイ解析を行うため、専用のソフトウェアIPA (Ingenuity® Pathway Analysis) ライセンスを購入し、相互作用情報や分子情報を検討した。

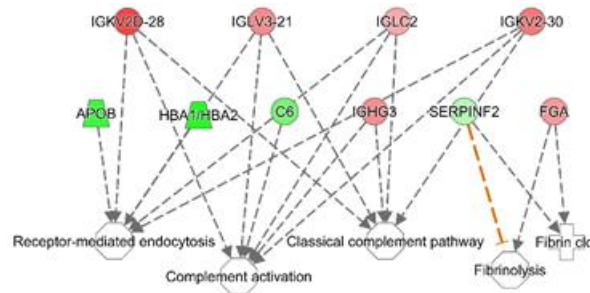


図2 候補分子相互の生体におけるネットワーク

複数の候補タンパク質が寄与している5つのパスウェイを有意差のある順に抽出し、以下のアノテーションを用いてネットワークを作成した: 赤のグラデーション図は測定値の増加、緑のグラデーション図は測定値の減少、オレンジのラインは活性化につながる、グレーのラインは効果が予測されない。カノニカルパスウェイと疾患・生体機能のエンリッチメント解析の有意性 ($-\log_{10}(P\text{値})$) をフィッシャーの正確検定で検定した。

③ 被ばく線量評価キット化に向けた基礎的検討

候補分子の測定条件の最適化に向けて候補分子の絞り込みを行った。

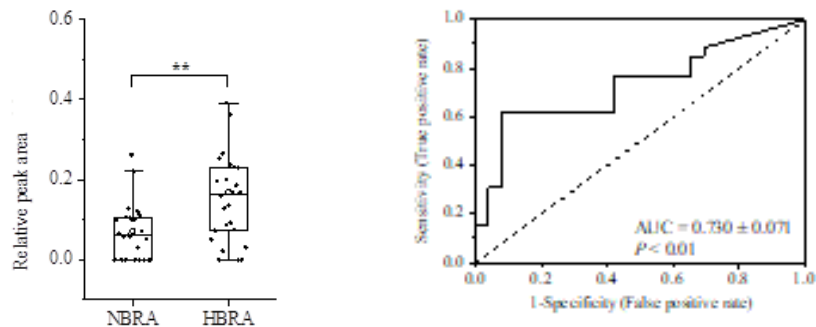


図3 ヒト血清アルブミン酸化修飾を測定して総実効線量を予測した場合の箱ひげ図(左)とROC分析(右)結果の一例。

NBRAおよびHBRAについて、非修飾ペプチドのピーク面積に対する各修飾ペプチドのピーク面積を箱ひげ図で表した。2群間の比較では、Mann-Whitney U検定により、 $P\text{値} < 0.01$ を統計的に有意であるとした。ROC分析のAUC値は、ランダムな推測から期待されるパフォーマンスレベルを表すもの(点線、 $AUC=0.5$)をグラフ内に示した。

④ 候補分子のデバイス開発

候補分子のデバイス開発に向けて、得られた情報から特にヒト血清アルブミンの酸化修飾配列の2か所のペプチドに対するモノクローナル抗体作製を外注した。

⑤ 知的財産権取得及び情報発信

- ・ 知財出願：【発明の名称】放射線被ばくを検出するためのバイオマーカー(2020.07.22, 特願2020-125736)。【発明者】柏倉幾郎、床次 眞司、三浦 富智、細田 正洋、山口 平、多田羅 洋太(以上弘前大学)、ムク サイフディン、ドウィ ラマダーニ、エカ ジャトニカ ヌグラハ(以上インドネシア原子力庁)。
- ・ 論文投稿に向け原稿執筆中：M. Yamaguchi, I. Kashiwakura, *et al.* Detection of biological responses to low-dose radiation in human.

4 本研究が実社会にどう活かされるか—展望

福島第一原発では事故の収束に向けた作業が進められているが、その作業は今後数十年を要すると想定されており、作業員の生体障害につながる放射線被ばくのリスクはゼロではない。本事業成果はこうした万が一の被ばく事故時での迅速な対応への安全対策の1つとなりうる。また、急激なエネルギー需要に対処する為にアジア諸国では原子力発電所建設を計画しており、特に中国は60基以上の建設計画があり、併せて安全対策の確立が望まれる。アジアのリーダーとして被ばく医療分野研究の推進は、日本が果たすべき大きな国際貢献にも繋がる。

5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

研究責任者の柏倉はこれまで、ヒト造血幹細胞の放射線感受性とサイトカインの作用、高線量放射線被ばく露個体の障害軽減をもたらす承認薬の探索や、生体内分子を活用した生物学的線量評価など放射線生物学研究に取り組んできた。2019年インドネシアスラウェシ島で高線量自然放射線地域住民と地域外住民を対象としたコホート研究に参加し、これまで培った技術をもとに住民から採取した血液の解析結果に端を発している。特に、これまで未着手であった低線量域(<100 mSv)において血清アルブミンを指標物質とした生物学的線量評価の可能性が示唆され、今回の研究につながった。

6 本研究にかかわる知財・発表論文等

- (1) 知財出願：【発明の名称】放射線被ばくを検出するためのバイオマーカー(2020.07.22, 特願2020-125736)。【発明者】柏倉幾郎、床次 眞司、三浦 富智、細田 正洋、山口 平、多田羅 洋太(以上弘前大学)、ムク サイフディン、ドウィ ラマダーニ、エカ ジャトニカ ヌグラハ(以上インドネシア原子力庁)。
- (2) 論文投稿に向け原稿執筆中：M. Yamaguchi, I. Kashiwakura, *et al.* Detection of biological responses to low-dose radiation in human.

7 補助事業に係る成果物

(1)補助事業により作成したもの

ヒト血清アルブミンの酸化修飾特異配列ペプチドに対するモノクローナル抗体

(2)(1)以外で当事業において作成したもの

特になし

8 事業内容についての問い合わせ先

所属機関名: ひろさきだいがくだいがくいんほけんがくけんきゅうか 弘前大学大学院保健学研究科

住 所: 〒036-8564

青森県弘前市大字本町15-1

担 当 者: とくにんきょうじゅ かしわくらくお 特任教授・柏倉幾郎

担 当 部 署: ほうしやせんぎじゆつか がくりとういき 放射線技術科学領域

E - m a i l: ikashi@hirosaki-u.ac.jp

U R L: <https://personal.hs.hirosaki-u.ac.jp/kashiwakura/>